

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-159761

(43)Date of publication of application : 13.08.2000

(51)Int.Cl.

C07D401/04
A61P 27/02
A61P 31/12
A61P 37/06
A61P 37/04
A61P 43/00
A61K 31/4025
A61K 31/403
A61K 31/454
A61K 31/55
C07D403/04

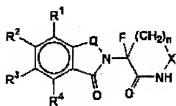
(21)Application number : 10-339114

(71)Applicant : TAKEUCHI YOSHIO
DAI ICHI SEIYAKU CO LTD

(22)Date of filing : 30.11.1998

(72)Inventor : TAKEUCHI YOSHIO
SHIBATA TETSUO
SHIRAGAMI YUKI

(54) FLUOROTHALIDOMIDE



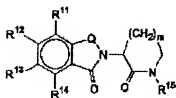
(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject new compound which is a fluorothalidomide derivative prevented from racemization, capable of retaining excellent immunosuppression action of thalidomide and free from teratogenicity by substituting hydrogen at 3 position of thalidomide with fluorine atom.

SOLUTION: This 3-fluorothalidomide derivative is represented by formula I [R1 to R4 are each H, a (halogenated)lower alkyl, a lower alkoxy, a halogen, a (substituted)amino, a lower alkylthio or the like; Q is a (substituted)amino, a lower alkylthio or the like; Q and X are each CH2 or C=O; (n) is 15-3], specifically 3-(R)-fluorothalidomide,

3-(S)-fluorothalidomide or the like. The compound

of formula I is obtained by treating 3-phthalimidepiperazine-2-one derivative of formula II



[R11 to R14 are each same as R1 to R4; R15 is H or a protecting group of amino group; (m) is 1-3] with a fluorinated reagent and a base and deprotecting the derivative when R15 is a protecting group of amino group.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2000-159761

(P2000-159761A)

(43) 公開日 平成12年6月13日 (2000.6.13)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テラコード* (参考)	
C 0 7 D 401/04	2 0 9	C 0 7 D 401/04	2 0 9	4 C 0 6 3
A 6 1 P 27/02		A 6 1 K 31/00	6 2 7 A	4 C 0 8 6
31/12			6 3 1 H	
37/06			6 3 7 D	
37/04			6 3 7 C	

審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平10-339114	(71) 出願人	598164348 竹内 義雄 富山県射水郡小杉町南太閤山15-69
(22) 出願日	平成10年11月30日 (1998.11.30)	(71) 出願人	000002831 第一製薬株式会社 東京都中央区日本橋 3 丁目14番10号
		(72) 発明者	竹内 義雄 富山県射水郡小杉町南太閤山15-69
		(72) 発明者	柴田 哲男 富山県射水郡小杉町南太閤山 2-2 富山 医科大学薬学部薬学舎 5-104
		(74) 代理人	100096219 弁理士 今村 正純 (外 2 名)

最終頁に続く

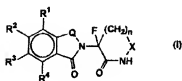
(54) 【発明の名称】 フルオロサリドマイド

(57) 【要約】

【課題】 優れた免疫抑制作用を保持し、かつ催奇形性のない化合物を提供する。

【解決手段】 式(1) (R¹、R²、R³、及びR⁴は水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基などを示し、R¹、R²、R³、及びR⁴のうち隣接する2つの基は一緒になって5〜7員環を形成してもよく；QはCH₂又はC=Oを示し；XはCH₂又はC=Oを示し；nは1〜3の整数を示す)で表される3-フルオロサリドマイド誘導体。

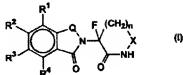
【化1】



【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記の式(1)：

【化1】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 はそれぞれ独立に水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基、置換基を有しているもよいアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、置換基を有しているもよいカルボモイル基、シアノ基、低級アルケニル基、又は低級アルキニル基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうち隣接する2つの基は一緒になって置換基を有しているもよい5〜7員環を形成してもよく；Qは CH_2 又は $\text{C}=\text{O}$ を示し；Xは CH_2 又は $\text{C}=\text{O}$ を示し；nは1〜3の整数を示す)で表される3-フルオロサリドマイド誘導体。

【請求項2】 光学的に純粋な形態の3-(R)-異性体又は光学的に純粋な形態の3-(S)-異性体である請求項1に記載のフルオロサリドマイド誘導体。

【請求項3】 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 が水素原子であり、Qが $\text{C}=\text{O}$ である請求項1又は2に記載の3-フルオロサリドマイド誘導体。

【請求項4】 請求項1ないし3のいずれか1項に記載の3-フルオロサリドマイド誘導体を含む医薬。

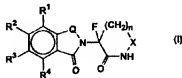
【請求項5】 免疫抑制剤である請求項4に記載の医薬。

【請求項6】 TNF- α が関与する疾患の予防及び/又は治療剤である請求項4又は5に記載の医薬。

【請求項7】 該疾患が、ハンセン病、AIDS、対宿主性移植片病(GVHD)、糖尿病性網膜症、老人性黄斑変性病、又はベーチェット病である請求項6に記載の医薬。

【請求項8】 下記の式(1a)：

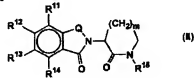
【化2】



で表される3-フルオロサリドマイド誘導体(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 はそれぞれ独立に水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基、置換基を有しているもよいアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、置換基を有しているもよいカルボモイル基、シアノ

基、低級アルケニル基、又は低級アルキニル基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうち隣接する2つの基は一緒になって置換基を有しているもよい5〜7員環を形成してもよく；Qは CH_2 又は $\text{C}=\text{O}$ を示し；Xは CH_2 を示し；nは1〜3の整数を示す)の製造方法であって、下記の式(II)：

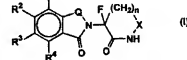
【化3】



(式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} はそれぞれ独立に水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基、置換基を有しているもよいアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、置換基を有しているもよいカルボモイル基、シアノ基、低級アルケニル基、又は低級アルキニル基を示し、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} のうち隣接する2つの基は一緒になって置換基を有しているもよい5〜7員環を形成してもよく； R^{15} は水素原子又はアミノ基の保護基を示し；Qは CH_2 又は $\text{C}=\text{O}$ を示し；mは1〜3の整数を示す)で表される3-フルオロサリドマイド誘導体から得られる医薬(式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} はそれぞれ独立に水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基、置換基を有しているもよいアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、置換基を有しているもよいカルボモイル基、シアノ基、低級アルケニル基、又は低級アルキニル基を示し、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} のうち隣接する2つの基は一緒になって置換基を有しているもよい5〜7員環を形成してもよく；Qは CH_2 又は $\text{C}=\text{O}$ を示し；Xは CH_2 を示し；nは1〜3の整数を示す)の製造方法であって、下記の工程：

【請求項9】 下記の式(1b)：

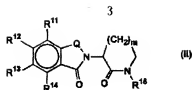
【化4】



で表される3-フルオロサリドマイド誘導体(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 はそれぞれ独立に水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基、置換基を有しているもよいアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、置換基を有しているもよいカルボモイル基、シアノ基、低級アルケニル基、又は低級アルキニル基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうち隣接する2つの基は一緒になって置換基を有しているもよい5〜7員環を形成してもよく；Qは CH_2 又は $\text{C}=\text{O}$ を示し；Xは $\text{C}=\text{O}$ を示し；nは1〜3の整数を示す)の製造方法であって、下記の工程：

(1)下記の式(II)：

【化5】



(式中、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} はそれぞれ独立に水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基、置換基を有しているもよいアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、置換基を有しているもよいカルボニル基、シアノ基、低級アルケニル基、又は低級アルキニル基を示し、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} のうち隣接する2つの基と一緒に置換基を有しているもよい5〜7員環を形成してもよく、 R^{15} は水素原子又はアミノ基の保護基を示し、 Q は CH_2 又は $C=O$ を示し、 m は1〜3の整数を示す)で表される3-フタルイミドピペリジン-2-オン誘導体をフッ素化試薬及び塩基で処理した後、 R^{15} がアミノ基の保護基である場合には該アミノ基の脱保護を行う工程；及び(2)上記工程(1)で得られた化合物を酸化剤で処理する工程を含む方法。

【請求項10】 フッ素化試薬がフッ化クロリルである請求項8又は9に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は3位をフッ素化したサリドマイド誘導体及びその製造方法に関するものである。

【0002】

【従来の技術】サリドマイドは1958年に催眠薬として承認され世界46カ国で服用されたが、催奇形性により四肢に重度の畸形を伴う新生児が多く生まれたことから、1960年代前半に回収され、いったんは市場から姿を消した。その後、サリドマイドがハンセン病の結節性紅斑などの皮膚疾患に著効を示すことが見出されたことから、サリドマイドは世界39カ国でハンセン病などの皮膚疾患の治療に使用されるようになり、最近、米国食品医薬品局(FDA)は極めて厳重の使用制限を付して、サリドマイドをハンセン病の結節性紅斑の治療剤として認可するに至った(「サロミッド」、セルジーン社)。

【0003】サリドマイドの免疫抑制作用はTNF- α の産生抑制に基づくものであると考えられているが、TNF- α が悪液質や血管新生の誘導、HIV複製の促進、インシュリン抵抗性獲得などに関わっていることが明らかにされていることから、後天性免疫不全症候群(AIDS)、対宿主性移植片病(GVHD)、糖尿病性網膜炎、老人性黄斑変性病、パーチェット病などの種々の自己免疫疾患に対してサリドマイドを用いた抗TNF- α 療法の有用性が期待されている(Makonkaweyo

on, S., et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 90, 5974, 1993; 総説として、Hashimoto, Y., 臨床免疫, 29, pp.1403-1408, 1997)。

【0004】このような状況下で、1990年にはブラジルで数十例のサリドマイド奇形児の発生が報告されており、サリドマイドの薬害が再び社会問題となっている。サリドマイドの催奇形性は、片方の光学異性体(S体)に由来するものであり、純粋な他方の光学異性体(R体)を用いることによって催奇形性を回避できる可能性が示されている(Blaschke, V.G., et al., Arznei m.-Forsch., 29, 1640, 1979)。しかしながら、サリドマイドの3位の不斉炭素に結合するプロトンの酸性が高いために、純粋な形態のR-サリドマイドを区別して用いても、R-サリドマイドは生体内で容易にラセミ化してS-サリドマイドを与えてしまい、薬害を回避することはできない(Nishimura, K., et al., Blochem. Biophys. Res. Commun., 199, 455, 1994; 総説として、Hashimoto, Y., ファルマシア, 30, pp.1276-1280, 1994)。

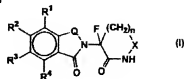
【0005】催奇形性のないサリドマイド誘導体を提供する目的で、サリドマイドの3位に低級アルキル基を導入してラセミ化を回避したサリドマイド誘導体が提案されている(Hashimoto, Y., 臨床免疫, 29, pp.1403-1408, 1997)。上掲書には α 位の水素をフッ素原子で置換することについて示唆があるが、技術的困難から現在までの化合物は製造されておらず、その生物学的作用も解明されていない。また、国際公開W098/3502には、3位をハロゲンで置換したサリドマイド誘導体が示唆されているが、ハロゲン置換された誘導体は具体的に開示されていない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題及び課題を解決するための手段】本発明の課題は、サリドマイドの優れた免疫抑制作用を保持し、かつ催奇形性のない化合物を提供することにある。より具体的には、サリドマイドの3位水素をフッ素原子で置き換え、ラセミ化を防止した誘導体を提供することにある。本発明者らは上記の課題を解決すべく鋭意研究を行い、サリドマイドの3位水素をフッ素原子で置き換えた誘導体を製造することに初めて成功した。

【0007】すなわち本発明は、下記の式(1)：

【化6】



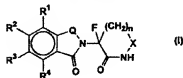
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 はそれぞれ独立に水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原

子、ハロゲン化低級アルキル基、置換基を有しているもよいアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、置換基を有しているもよいカルバモイル基、シアノ基、低級アルケニル基、又は低級アルキニル基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうち隣接する2つの基は一緒に置換基を有しているもよい5~7員環を形成してもよく；Qは $C=O$ 又は $C=S$ を示し；Xは CH_3 又は $C=O$ を示し；nは1~3の整数を示す）で表される3-フルオロサリドマイド誘導体、及び光学的に純粋な形態の3-(R)-フルオロサリドマイド誘導体又は3-(S)-フルオロサリドマイド誘導体を提供するものである。この発明の好ましい態様によれば、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 が水素原子である上記3-フルオロサリドマイド誘導体；及び R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 が水素原子であり、Qが $C=O$ である上記3-フルオロサリドマイド誘導体が提供される。

【0008】別の観点からは、上記の3-フルオロサリドマイド誘導体、好ましくは R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 が水素原子である上記3-フルオロサリドマイド誘導体は有効成分として含む医薬が提供される。この医薬は、抗TNF- α 作用を有する免疫抑制剤として、ハンセン病の結節性紅斑の治療剤のほか、AIDS、対宿主性移植片病（GVHD）、糖尿病性網膜炎、老人性黄斑変性病、ベーチェット病などの種々の自己免疫性疾患に対する治療剤として用いることができる。

【0009】また、上記の医薬の製造のための上記3-フルオロサリドマイド誘導体、好ましくは R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 が水素原子である上記3-フルオロサリドマイド誘導体の使用；並びに、TNF- α の関与する疾患の治療及び/又は予防方法であって、上記3-フルオロサリドマイド誘導体、好ましくは R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 が水素原子である上記3-フルオロサリドマイド誘導体の治療及び/又は予防有効量をヒトを含む哺乳動物に投与する工程を含む方法が本発明により提供される。TNF- α の関与する疾患としては、例えば、ハンセン病の結節性紅斑、AIDS、対宿主性移植片病（GVHD）、糖尿病性網膜炎、老人性黄斑変性病、ベーチェット病などの自己免疫性疾患を挙げることができる。

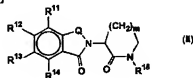
【0010】さらに別の観点からは、下記式（1a）：
【化7】



で表される3-フルオロサリドマイド誘導体（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 はそれぞれ独立に水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基、置換基を有しているもよいアミノ

基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、置換基を有しているもよいカルバモイル基、シアノ基、低級アルケニル基、又は低級アルキニル基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうち隣接する2つの基は一緒に置換基を有しているもよい5~7員環を形成してもよく；Qは $C=O$ 又は $C=S$ を示し；Xは CH_3 又は $C=O$ を示し；nは1~3の整数を示す）の製造方法であって、下記式（II）：

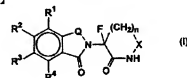
【化8】



（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 はそれぞれ独立に水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基、置換基を有しているもよいアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、置換基を有しているもよいカルバモイル基、シアノ基、低級アルケニル基、又は低級アルキニル基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうち隣接する2つの基は一緒に置換基を有しているもよい5~7員環を形成してもよく； R^5 は水素原子又はアミノ基の保護基を示し；Qは $C=O$ 又は $C=S$ を示し；nは1~3の整数を示す）で表される3-フルオロサリドマイド誘導体（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 はそれぞれ独立に水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基、置換基を有しているもよいアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、置換基を有しているもよいカルバモイル基、シアノ基、低級アルケニル基、又は低級アルキニル基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうち隣接する2つの基は一緒に置換基を有しているもよい5~7員環を形成してもよく；Qは $C=O$ 又は $C=S$ を示し；Xは CH_3 又は $C=O$ を示し；nは1~3の整数を示す）の製造方法であって、下記工程：

【0011】また、下記式（1b）：

【化9】



で表される3-フルオロサリドマイド誘導体（式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 はそれぞれ独立に水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ハロゲン化低級アルキル基、置換基を有しているもよいアミノ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、置換基を有しているもよいカルバモイル基、シアノ基、低級アルケニル基、又は低級アルキニル基を示し、 R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 のうち隣接する2つの基は一緒に置換基を有しているもよい5~7員環を形成してもよく；Qは $C=O$ 又は $C=S$ を示し；Xは CH_3 又は $C=O$ を示し；nは1~3の整数を示す）の製造方法であって、下記工程：

(1)上記式 (II) で表される 3-フルイミドペリジ
ン-2-オン誘導体をフッ素化試薬 (好ましくはフッ化
過クロリル) 及び塩基で処理した後、 R^1 がアミノ基の
保護基である場合には該アミノ基の脱保護を行う工程；
及び(2)上記工程(1)で得られた化合物を酸化剤で処理す
る工程を含む方法が提供される。

【0012】

【発明の実施の形態】本明細書において、アルキル基又
はアルキル部分を含む置換基 (例えば、アルコキシ基、
アルキルチオ基、アルコキシカルボニル基など) のアル
キル部分は、直鎖状、分枝鎖状、環状、又はそれらの組
み合わせのいずれでもよい。 R^1 、 R^2 、 R^3 、又は R^4 が
示す低級アルキル基としては、例えば、炭素数1〜6程
度のアルキル基を用いることができる。より具体的
には、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロ
ピル基、シクロプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブ
チル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、シクロブ
チル基、シクロプロピルメチル基、*n*-ペンチル基、*n*-
ヘキシル基、シクロヘキシル基などを用いることができ
る。

【0013】 R^1 、 R^2 、 R^3 、又は R^4 が示す低級アルコ
キシ基としては、例えば、炭素数1〜6程度のアルコ
キシ基を用いることができる。より具体的には、メトキシ
基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ
基、*n*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-
ブトキシ基、シクロプロピルメチオキシ基、*n*-ペン
トキシ基、*n*-ヘキソキシ基などを挙げることができ
る。 R^1 、 R^2 、 R^3 、又は R^4 が示すハロゲン原子はフッ
素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいず
れでもよい。 R^1 、 R^2 、 R^3 、又は R^4 が示すハロゲン化低
級アルキル基としては、上記に説明した炭素数1〜6程
度のアルキル基にフッ素原子、塩素原子、臭素原子、及
びヨウ素原子からなる群から選ばれた1又は2個以上の
ハロゲン原子が置換した基を挙げることができ、2個
以上のハロゲン原子が置換している場合には、それらは
同一でも異なっているもよい。

【0014】 R^1 、 R^2 、 R^3 、又は R^4 が示すアミノ基が
置換基を有する場合、置換基として、例えば、上記に説
明した炭素数1〜6程度のアルキル基又はハロゲン化
アルキル基等を有しているもよい。より具体的には、炭素
数1〜6程度のアルキル基で置換されたモノアルキルア
ミノ基、又は炭素数1〜6程度の2個のアルキル基で置
換されたジアルキルアミノ基 (2個のアルキル基は同一
でも異なっているもよい) などを挙げることができる。
 R^1 、 R^2 、 R^3 、又は R^4 が示すアルキルチオ基として
は、例えば、メチルチオ基、エチルチオ基などを挙げる
ことができる。 R^1 、 R^2 、 R^3 、又は R^4 が示すアルコキ
シカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エ
トキシカルボニル基などを挙げることができる。

【0015】 R^1 、 R^2 、 R^3 、又は R^4 が示すカルボイ

ル基が置換基を有する場合、置換基として、例えば、上
記に説明した炭素数1〜6程度のアルキル基又はハロゲ
ン化アルキル基等を有しているもよい。カルボニル基
が2個の置換基を有する場合には、それらは同一でも異
なっているもよい。例えば、ジアルキルカルボニル基
などを好適に用いることができる。 R^1 、 R^2 、 R^3 、又
は R^4 が示すアルケニル基又はアルキニル基に含まれる
不飽和結合の数は特に限定されないが、好ましくは1〜
2個程度である。該アルケニル基又はアルキニル基は、
直鎖状又は分枝鎖状のいずれでもよい。

【0016】 R^1 、 R^2 、 R^3 、又は R^4 はそれぞれ独立に
上記に定義されたいずれかの置換基を示すが、全部が同
一の置換基であってもよい。また、 R^1 、 R^2 、 R^3 、又
は R^4 のうちの隣接する2つの基と一緒になって5〜7
員環を形成していてもよく、環は炭化水素環又は複素環
のいずれでもよい。なお、該環は置換基を有しているも
よい。置換基の種類、個数、置換位置は特に限定されな
いが、置換基として、例えば、炭素数1〜6程度のアル
キル基などを好適に用いることができる。例えば、上記
の環は、1個のアルキル基、又は同一若しくは異なる2
〜4個のアルキル基を有しているもよい。なお、 R^1 、
 R^2 、 R^3 、及び R^4 が全て水素原子である化合物は本発
明の好ましい態様である。Xはメチレン基 (CH_2)、又
はカルボニル基 ($\text{C}=\text{O}$) を示すが、Xがカルボニル基
であることが好ましい。Qは CH_2 又は $\text{C}=\text{O}$ を示す
が、Qがカルボニル基であることが好ましい。nは1か
ら3の整数を示すが、nが2であることが好ましい。

【0017】本発明の3-フルオロサリドマイド誘導体
は、フッ素原子が結合した1個の不斉炭素を有しており
、また、置換基の種類に応じてさらに1以上の不斉炭
素を有する場合がある。本発明の化合物に存在する不
斉炭素は (S) 又は (R) 配置のいずれであってもよく、
光学異性体又はジアステレオ異性体などの立体異性体は
いずれも本発明の範囲に包含される。光学的に純粋な形
態の異性体は本発明の好ましい態様である。また、立体
異性体の任意の混合物、ラセミ体なども本発明の範囲に
包含される。本発明の3-フルオロサリドマイド誘導体
は置換基の種類に応じて塩を形成する場合があり、また
水和物又は溶媒和物として存在する場合もあるが、これ
らの物質はいずれも本発明の範囲に包含される。

【0018】本発明の3-フルオロサリドマイド誘導体
の製造方法は特に限定されないが、例えば、公知又は市
販されている置換無水フタル酸誘導体を原料とし、これ
と1-オルニチンを反応させて上記式 (II) で表される
化合物を製造した後、式 (II) の化合物をフッ化過クロ
リル及び塩基で処理し、必要に応じてアミノ基の保護基
を除去することによって、式 (I a) の化合物 (Xが C
 H_2 である化合物) を製造することができる。また、上
記反応で得られた式 (I a) の化合物を、例えば、酸化
剤としてルテニウム化合物を使用して酸化することによ

り、式(1b) (XがCOである化合物)を製造することができる。また、適宜の共酸化剤存在下で酸化することによりルテニウム化合物の使用量を触媒量まで減少させることができる。また、電解酸化あるいは酵素酸化によりアルコキシ基やカルボキシ基を導入後、さらに酸化を行って式(1b)の化合物を製造することができる。

【0019】式(1I)において、 R'' 、 R''' 、 R^1 、及び R^2 は、それぞれ上記式(1)について説明した R^1 、 R^2 、 R^3 、及び R^4 に対応しており、好ましい例も同様である。 m は1~3の整数を示す。 R^4 が示すアミノ基の保護基は、フッ化過クロリルを用いたフッ素化反応において不活性であり、適宜の脱保護反応により容易に除去できるものであればその種類は特に限定されない。このような保護基は当業者が適宜選択可能であるが、例えば、tert-ブトキシカルボニル基などを好適に用いることができる。

【0020】フッ素化試薬としてはフッ化過クロリル、分子状フッ素、N-フルオロベンゼンスルホンイミド類、梅本試薬に代表されるフルオロピリジニウム塩などがあげられるが、フッ化過クロリルが最も好ましい。フッ化過クロリルは、過塩素酸カリウムとフルオロ硫酸を用いて用時調製することができる。フッ化過クロリルの使用量は、一般的に式(II)の化合物に対して2~10当量、好ましくは3~6当量程度である。反応は、通常、塩基の存在下にて不活性溶媒中で冷却下、例えば、-78~0℃の温度で行うことができる。溶媒の種類は特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル系溶媒を用いることができる。塩基としては、例えば、リチウムビストリメチルシリルアミド、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)、1,1,1,3,3,3-ヘキサメチルジシラン(HMDS)、水素化ナトリウム、カリウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミドなどを用いることができる。

【0021】酸化反応は、通常、溶媒中で適宜の酸化剤を用いて、室温~60℃程度の加温下に行うことができる。溶媒の種類は特に限定されないが、例えば、酢酸エチルなどのエステル系溶媒、塩化メチレンなどのハロゲン化炭素系溶媒、アセトン、アセトニトリル、またはそれらの混合物などを用いることができる。また、共酸化剤を用いる場合には、それらの溶媒の他に水を加えることが望ましい。酸化剤としては、四酸化ルテニウム、二酸化ルテニウム、三塩化ルテニウムおよびそれらの水和物、ルテニウム-ホスフィン錯体、ルテニウム-酸化炭素錯体などのルテニウム化合物が好ましい。また、過マンガン酸カリウムなどの過マンガン酸塩、マンガナセチルアセトナートなどのマンガン塩、m-クロロ過安息香酸などを用いることができる。

【0022】共酸化剤としては、過ヨウ素酸ナトリウムなどの過ヨウ素酸塩、過ヨウ素酸、過塩素酸ナトリウム

などの過塩素酸塩、臭素酸ナトリウムなどの臭素酸塩、次亜塩素酸ナトリウムなどの次亜塩素酸塩、過硫酸カリウムなどの過硫酸塩、フェリシアン化カリウム、四酢酸鉛、過酸化水素やtert-ブチルヒドロペルオキシドなどの過酸化物、過酢酸、m-クロロ過安息香酸、ヨードシルベンゼンなどの高原子価ヨウ素化合物、アミンN-オキシド、酸素などを用いることができる。また、電気化学的な方法で発生させた高原子価の塩素種などを用いることができる。光学活性な3-フルオロサリドマド誘導体は、上記の方法で得られたラセミ体の3-フルオロサリドマド誘導体から、通常の光学分割法に従って製造することができる。例えば、光学活性体分離用のカラムを用いた高速液体クロマトグラフィー法などを用いることにより容易に光学活性体を分離することが可能である。

【0023】上記式(1)で表される本発明の3-フルオロサリドマド誘導体は、医薬の有効成分として有用である。本発明により提供される医薬は、抗TNF- α 作用を有する免疫抑制剤として用いることができ、例えば、ハンセン病の結節性紅斑、AIDS、対宿主性移植片病(GVHD)、糖尿病性網膜炎、老人性黄斑変性症、ベーチェット病などの種々の自己免疫性疾患に対する治療剤として用いることができる。3-フルオロサリドマド誘導体及び生理学的に許容されるその塩、並びにそれらの水和物からなる群から選ばれる物質をそのまま用いてもよいが、一般的には、有効成分である上記物質と製剤用添加物を含む医薬組成物を製造して投与することが望ましい。

【0024】本発明の医薬の投与経路は特に限定されず、経口投与又は非経口投与のいずれでも投与可能である。また、医薬組成物の形態も特に限定されず、投与経路に適した形態を適宜選択することが可能である。例えば、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤などの経口投与用組成物、注射剤、点滴剤、坐剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤、クリーム剤、軟膏剤、点鼻剤、点眼剤、点耳剤、貼付剤などの非経口投与用組成物を挙げることができる。製剤用添加物としては、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、溶解剤などを用いることができ、2種以上の製剤用添加物を組み合わせて用いてもよい。

【0025】もっとも、医薬組成物の形態、製剤用添加物は上記に例示したものに限定されることなく、当業者が適宜選択可能であることは言うまでもない。また、これらの医薬組成物は当業界で汎用の方法により製造することが可能である。なお、本発明の医薬の投与量は、対象の疾患の種類、治療又は予防の目的、患者の年齢や体重、疾患の重症度などの条件に応じて適宜選択可能であるが、一般的には、すでに医薬として用いられているサリドマドの投与量を参考にして投与量を決定するのがよい。例えば、経口投与の場合には、成人一日あたり

11

50~500 ng程度を投与することができる。

【0026】

【実施例】以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例に限定されることはない。

例1: 3-フルタリミドビペリジン-2-オン

L-オルニチン2塩酸塩 5 gをできるだけ少量の水に溶解した後、水酸化ナトリウム2.15 gを加え、さらにトルエン30 mlを加えた。アルミナ 25 gを加えた後、Dean-Starkで水を留去しながら1昼夜還流した。不溶物を除去後、溶媒を留去した。得られた残留物を1,4-ジオキサン100 mlに溶解後、無水フタル酸3.4 gを加え1昼夜還流した。溶媒留去後、残留物をエーテルより再結晶し、表記化合物1.7 g (23.8%)を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃)

2.03 (3H, m), 2.41 (1H, m), 3.40 (1H, dddd, J = 2.0, 3.5, 5.0, 12.0 Hz), 3.55 (1H, dt, J = 4.5, 12.0 Hz), 4.78 (1H, dd, J = 6.0, 12.0 Hz), 6.04 (1H, s), 7.79 (4H, m)

n.p. 235-237°C

【0027】 1-tert-ブトキシカルボニル-3-フルタリミドビペリジン-2-オン

3-フルタリミドビペリジン-2-オン 1 gをアセトニトリル 30 mlに溶解した後、4-ジメチルアミノピリジン 0.6 g、ジ-tert-ブチルジエーボート 1 gを加え1昼夜攪拌した。3%ウエン酸水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物をエタノールより再結晶し、表記化合物 910 mg (92.2%)を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃)

1.51 (9H, s), 2.06 (3H, m), 2.33 (1H, m), 3.75 (1H, ddt, J = 4.0, 11.0, 13.0 Hz), 3.89 (1H, ddt, J = 2.0, 4.5, 13.0 Hz), 4.89 (1H, dd, J = 7.0, 12.0 Hz), 7.79 (4H, m)

n.p. 204-207°C

【0028】 1-tert-ブトキシカルボニル-3-フルオロ-3-フルタリミドビペリジン-2-オン

1-tert-ブトキシカルボニル-3-フルタリミドビペリジン-2-オン 1 gのテトラヒドロフラン20 ml溶液に、-78°Cにてリチウムビストリメチルシリルアミドの1モル当り20 mlのテトラヒドロフラン溶液 3.5 mlを滴下した後 20分かけて20°Cまで昇温した。この溶液に-10°Cから0°Cにて過塩素酸カリウム 2 gとフルオロ硫酸 8 mlより発生させたフッ化過クロリルを2時間かけて吹き込んだ。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物をエタノールより再結晶し、表記化合物 750 mg (71.3%)を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃)

1.58 (9H, s), 1.87 (1H, m), 2.10 (1H, m), 2.40 (1

12

H, dddd, J = 6.0, 9.0, 11.0, 15.0 Hz), 3.27 (1H, dd t, J = 6.5, 15.0, 16.0 Hz), 3.58 (1H, ddd, J = 6.0, 8.0, 13.5 Hz), 3.99 (1H, dt, J = 6.5, 13.5 Hz), 7.84 (4H, m)

n.p. 203-205°C

【0029】 3-フルオロ-3-フルタリミドビペリジン-2-オン

1-tert-ブトキシカルボニル-3-フルオロ-3-フルタリミドビペリジン-2-オン 700mgの塩化メチレン 100 ml溶液にトリフルオロ酢酸 3 mlを加えた。1時間攪拌後溶媒留去し、さらにトリフルオロ酢酸が完全に留去されるまでトルエンを加え、共沸した。残留物をエタノールより再結晶し、表記化合物 424 mgを得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃)

1.89 (1H, m), 2.10 (1H, m), 2.51 (1H, dddd, J = 3.5, 9.0, 12.5, 14.0 Hz), 2.87 (1H, dddd, J = 3.5, 9.0, 14.0, 19.5 Hz), 3.48 (2H, m), 6.29 (1H, br), 7.82 (4H, m)

n.p. 156-159°C

20 【0030】 3-フルオロサリドマイド

3-フルオロ-3-フルタリミドビペリジン-2-オン 350 mgの酢酸エチル 20 mlと塩化メチレン少量の溶液を、二酸化チタニウム 90 mgを10%過ヨウ素酸ナトリウム水溶液 30 ml溶液に溶解したものに滴下し、40°Cにて1昼夜攪拌した。少量の2-プロパノールを加えた後、不溶物を除去した。水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物をエタノールより再結晶し、表記化合物 330 mg (89.5%)を得た。

¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃)

2.55 (2H, m), 2.90 (1H, m), 3.59 (1H, m), 7.89 (4H, m), 8.05 (1H, br)n.p. 229-232°C
C₁₀H₈O₄N₂F calc. C 56.53, H 3.28, N 10.14; found C 56.42, H 3.19, N 9.91

【0031】 例2: 光学活性3-フルオロサリドマイドの製造

得られたラセミ体の3-フルオロサリドマイドをHPLC (ダイセキCHIRALPAKAD 2×25 cm, EtOH, 4 ml/min)により分割した後エタノールより再結晶し、光学活性な3-フルオロサリドマイドを得た。

異性体A (保持時間 40 min)

[α]_D²⁵: 257.4° (c=1.11, T=26.7, DMF)

n.p. 231-246°C

θ λ 1.2×10⁻¹

[θ] λ 648.6 (0.0185 mol/l, CH₂Cl₂)

2)

異性体B (保持時間 70 min)

[α]_D²⁵: -263.0° (c=1.18, T=26.7, DMF)

n.p. 237-240°C

θ λ 5×10⁻² [θ] λ 230.41 (0.0217 mol/l, CH₂Cl₂)

1s)

【0032】例3：光学活性3-フルオロサリドマイドの絶対配置の決定

(1) 1-tert-ブトキシカルボニルメチル-3-フルオロサリドマイド

室温にて、3-フルオロサリドマイド(異性体B) 56.8 mg (0.206 mmol)のジメチルホルムアミド 1 ml溶液に、炭酸カリウム 41 mg (0.3 mmol)、プロモ酢酸-tert-ブチルエステル 44 μ l (0.3 mmol)を順次加えた後、4時間攪拌した。1規定塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-Hexane : AcOEt = 2 : 1) で精製し、表記化合物 84.8 mgを不純物との混合物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) 1.46 (9H, s), 2.44~2.57 (1H, m), 2.62~2.69 (1H, m), 2.92~3.03 (1H, m), 3.56~3.66 (1H, m), 4.41 (1H, d, J=16.5 Hz), 4.56 (1H, d, J=16.5 Hz), 7.78~7.91 (4H, m)

【0033】(2) 1-カルボキシメチル-3-フルオロサリドマイド

1-tert-ブトキシカルボニルメチル-3-フルオロサリドマイド 84.8 mgのジクロロメタン 1 ml溶液に、室温にてトリフルオロ酢酸 1 mlを加えた後、2時間攪拌した。反応液を濃縮し、表記化合物76.4 mgを不純物との混合物として得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) 2.44~2.60 (1H, m), 2.64~2.71 (1H, m), 2.94~3.05 (1H, m), 3.59~3.68 (1H, m), 4.57 (1H, d, J=17.5 Hz), 4.73 (1H, d, J=17.5 Hz), 7.79~7.91 (4H, m)

【0034】(3) 1-(1,6-ジプロモ-2-ナフトキシ)カルボニルメチル-3-フルオロサリドマイド1-カルボキシメチル-3-フルオロサリドマイド76.4mgのジクロロメタン 3 ml溶液に、室温にて1,6-ジプロモ-2-ナフトール 91 mg (0.3 mmol)、4-メチルアミノピリジン 5 mg とジクロロヘキシルカルボジイミド 62 mg (0.3 mmol)を順次加えた。12時間攪拌した後、アセトニトリルを加え、析出した結晶を除去した。溶媒留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-Hexane : AcOEt = 3 : 1) で精製した。得られた表記化合物をさらに酢酸エチル-n-ヘキサン-エタノールより再結晶し、表記化合物のX線結晶解析測定可能な結晶を得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 270 MHz) 2.46~2.64 (1H, m), 2.68~2.75 (1H, m), 2.97~3.09 (1H, m), 3.61~3.72 (1H, m), 4.89 (1H, d, J=17.0 Hz), 5.08 (1H, d, J=17.0 Hz)

z), 7.33 (1H, d, J=9.0 Hz), 7.66 (1H, dd, J=2.0, 9.5 Hz), 7.80~7.93 (4H, m), 8.00 (1H, d, J=9.5 Hz), 8.14 (1H, d, J=8.0 Hz) [α]_D²⁰ = -148.6° (c=0.35, T=25.7, CH₂Cl₂)

n.p. 183-185°C

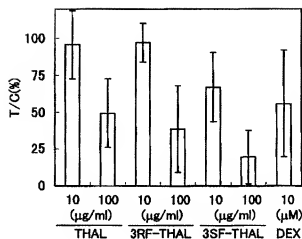
【0035】得られた化合物の0.2×0.08×0.03 mmの結晶を4軸型回折計AFC-7Rにマウントし、銅のKα線を照射して回折データを収集した。絶対配置決定のため、10反射毎にBijvoet対の強度収集を行った。直接法により初期位相を決定し、差フーリエ法により構造を拡張した。最小二乗法による位相精密度を行った後、Br原子の異相分散差を利用した絶対配置解析を実施した。最後に、決定された正しい絶対配置を適用し、異相分散項を含めた位相精密度を行い解析を終了した。可能な2種の光学異性体に対して行った絶対配置解析の結果、Fobs (H)、Fobs(-H)の大小関係は、(S)異性体を仮定した場合のものに一致した。従って、上記の光学活性3-フルオロサリドマイドの1個の不斉炭素の絶対配置はS配置であると結論された。

【0036】例4：光学活性3-フルオロサリドマイドのTNF産生に及ぼす効果

本発明の3-フルオロサリドマイドのTNF産生に及ぼす効果を調べるために、末梢血の単核球を用いた評価を行った。被検化合物として、サリドマイド (Thal) (ラセミ体)、例2で得た光学活性3-フルオロサリドマイド (R体(3RF-Thal)及びS体(3SF-Thal))、デキサメサゾン (DEX)を用いた。健康人(4名)より抗凝固剤としてヘパリンを用いて採血し、ヒト白血球分離用比重分離液を用い、単核球画分を分離して1×10⁶ cell/mlの条件で培養した。1 μ g/ml LPS (E. Coli, 0111:B4) 及び被検化合物 (10及び100 ng/ml)を添加し、6時間後に培養上清を採取した。培養液中のTNF量はELISA法 (Genzyme) により検出した。サリドマイド 10 μ g/mlではTNF産生抑制作用は認められなかったものの、100 μ g/mlでTNF酸性抑制作用が認められた。本発明の光学活性3-フルオロサリドマイドにもTNF産生抑制作用が認められ、特に3-S-フルオロサリドマイドはサリドマイドよりも強い作用を有していた。

【図面の簡単な説明】

【図1】 本発明の光学活性3-フルオロサリドマイドのTNF酸性抑制作用を示した図である。図中、Thalはラセミ体のサリドマイドを示し、3RF-Thal及び3SF-Thalはそれぞれ光学活性3-フルオロサリドマイド (R体(3RF-Thal)及びS体(3SF-Thal))を示し、DEXはデキサメサゾンを示す。



フロントページの続き

(51)Int. Cl.⁷

識別記号

F I

テマコード (参考)

A 61 P 43/00

A 61 K 31/00

6 4 3 D

A 61 K 31/4025

6 4 3

31/403

31/40

6 0 4

31/454

6 0 5

31/55

31/445

6 1 4

C 07 D 403/04

2 0 7

31/55

2 0 7

2 0 9

C 07 D 403/04

2 0 7

2 0 9

(72)発明者 白神 友樹

富山県富山市古沢672-1 プラザ94古沢

111

F ターム (参考) 4C063 AA01 BB02 CC07 CC11 CC19

DD04 DD07 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC08

BC10 BC11 BC21 BC31 GA07

GA16 MA01 MA04 NA14 ZA33

ZA89 ZB02 ZB08 ZC55